

BASE COMPOSITION AND DRUG COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

Patent number: JP60228423
Publication date: 1985-11-13
Inventor: TAMURA SHIYOUHEI; ITOU YOSHIKI; SASAKI
SADAMITSU; SATOU SUSUMU
Applicant: NITTO ELECTRIC IND CO
Classification:
- **International:** A61K9/06; A61K9/10; A61K9/70; A61K47/00
- **European:**
Application number: JP19840085698 19840426
Priority number(s): JP19840085698 19840426

Abstract of JP60228423

PURPOSE: A base composition for external preparations that contains an azulene and a polar compound and medical composition for external use that contains the base composition and drugs, thus showing good skin permeation and high percutaneous absorption. **CONSTITUTION:** The objective base composition for external use is composed of at least one selected from azulene, camazulene and guaiazulene and of at least one of polar compounds selected from lower alcohols, glycerol, thioglycerols, lactic acid, amides, lactones, ureas and lactams. The amount of the azulene added is 0.1-20wt based on the total of both components. Further, the base composition is combined with a local drug such as local anesthetic, antihistamic or antibiotic or a systemic drug such as diuretic, hypotensor, anti-inflammatory or antiarrhythmic to give a medical composition for external use with high percutaneous absorption.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

1b

Fe. 26.4.84

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報(A) 昭60-228423

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)11月13日
A 61 K 47/00 6742-4C
9/06 6742-4C
9/10 6742-4C
9/70 6742-4C 審査請求 有 発明の数 2 (全 6 頁)

⑮ 発明の名称 基剤組成物および外用医薬組成物

⑯ 特 願 昭59-85698

⑰ 出 願 昭59(1984)4月26日

⑱ 発 明 者 田 村 正 平 東京都目黒区駒場4丁目8番 東京大学公務員宿舍
⑱ 発 明 者 伊 藤 嘉 章 東京都目黒区駒場4丁目8番 東京大学公務員宿舍
⑱ 発 明 者 佐々木 貞 光 東京都目黒区駒場4丁目8番 東京大学公務員宿舍
⑱ 発 明 者 佐 藤 進 東京都目黒区駒場4丁目8番 東京大学公務員宿舍
⑲ 出 願 人 日東電気工業株式会社 茨木市下穂積1丁目1番2号
⑳ 代 理 人 弁理士 高 島 一

明 細 書

1. 発明の名称

基剤組成物および外用医薬組成物

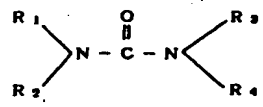
2. 特許請求の範囲

(i) アズレン、カムアズレンおよびグアイアズレンから選ばれる少なくとも一種のアズレン系化合物と低級アルコール、グリセリン、グリセリンエステル、チオグリセロール、乳酸、乳酸エステル、環状尿素、一般式



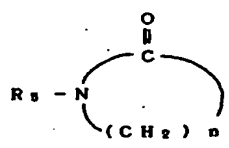
(式中、 R_5 、 R_7 および R_6 はそれぞれ水素原子、炭素数1～3のアルキルを示す。)

で表わされるアミド化合物、アルキレングリコール、モノ又はジエチレングリコールのモノアルキルエーテル、ラクトン、一般式



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、ニトロまたは炭素数1～2のアシルを示す。)

で表わされる尿素化合物、一般式



(式中、 R_5 は水素原子、炭素数1～3の低級アルキル、 n は3～5の整数を示す。)

で表わされるラクタム化合物から選ばれる少なくとも一種の極性化合物とを含有することを特徴とする外用製剤用基剤組成物。

(ii) アズレン系化合物の配合量がアズレン系化合物と極性化合物の総量に対して、0.1～20重量%である特許請求の範囲第(i)項記載の基剤組成物。

(iii) 特許請求の範囲第(ii)項記載の組成物及び薬物を含有する外用医薬組成物。

(iv) アズレン系化合物の配合量がアズレン系化

合物と極性化合物の総量に対して、0.1～20重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の外用医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔技術分野〕

本発明は、薬物の経皮吸収性を高めうる基剤組成物、当該基剤組成物を用いた外用医薬組成物、ならびに薬物の経皮吸収を促進する方法に関する。

〔発明の背景〕

従来薬物を外皮に投与する場合、殺菌、消毒、鎮痛、鎮痒、消炎など外皮またはその直下の皮下組織等局所的に作用することを目的とするものであった。また、全身的作用を目的とする場合は、経口錠や注射による投与が従来より行われてきた。経口錠の場合は、吸収後、肝一次代謝を受け易いことや、効果の持続を計るには一次的に必要以上の高濃度の体内濃度になる欠点があった。

また、インドメタシンの如く、経口投与により胃腸障害を起こす例もある。

一方、注射による投与は速やかな吸収が得られ

るが、医師等の専門家が必要である。

近年、上記副作用や欠点を改善するため全身作用を目的とする経皮投与方法が提案されてきている。

医薬を経皮投与した場合、薬物の持続化が容易であり、薬物の体内濃度のコントロールが可能になることや皮膚組織から血流に入るため肝一次代謝を受けにくい等の利点がある。

しかしながら、正常皮膚は本来、異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を持っているため、皮膚を経由して医薬を投与する目的は局所用途に限られていた。このため、全身作用を目的とする場合には経皮吸収促進助剤が必要であり、近年各種のものが提案されている。たとえば、米国特許第3,551,554号には、ジメチルスルホキシドをはじめ、ジメチルアセタミド、ジメチルフォルムアミド、メチルデシルスルホキシド等が開示されている。

また、低級アルキルアミドと組合せた吸収促進助剤として、ジメチルアセタミドとエチルアルコ

ール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート（米国特許第3,472,431号）や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組合せた例（米国特許第4,017,641号）等があるが、これら吸収促進助剤は、効果、安全性、使用感の点で未だ十分とはいえない。

かかる実情下の本発明者らは、鋭意研究を重ねてきたところ、次の知見を得た。即ち、

①アズレン、カムアズレンまたはグアイアズレンと、特定の極性化合物とからなる組成物が薬物の皮膚透過性、経皮吸収性を高めることを見いだした。

〔発明の要約〕

本発明は、上記新知見に基づいて完成されたものであり、その第1の目的は薬物の皮膚透過性、経皮吸収性を高めうる外用製剤基剤組成物を提供することにある。

本発明の第2の目的は、薬物の皮膚透過性、経皮吸収性のよい外用医薬組成物を提供することにある。

本発明の第3の目的は、薬物の皮膚透過性、経皮吸収性を高める方法を提供することにある。

即ち、本発明は、

①少なくとも一種のアズレンと下記特定の極性化合物を含有する外用製剤基剤組成物、

②上記基剤組成物にさらに薬物を配合した外用医薬組成物である。

〔発明の詳細な説明〕

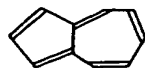
カミツレは古くから薬用として用いられ、欧米では日常家庭薬として胃腸薬、風邪、眠薬、浴湯料、喘息、湿疹などのアレルギー性疾患の治療に用いられてきた。このカミツレの有効成分は、青色7員環構造の炭化水素であるグアイアズレンであることが確認されている。また、カムアズレンと同様に、樟腦藍色油から分離抽出されるグアイアズレンにも全く同じ薬理作用があることが確認されている。これらアズレンは、その薬理作用を利用して各種化粧品、薬品、外用剤に使用されている。

しかしながら、アズレンが薬物の経皮吸収を促

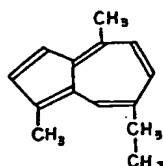
進することは予想できなかった。

アズレン系化合物は、下記の構造を持つ：

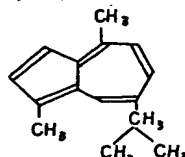
アズレン



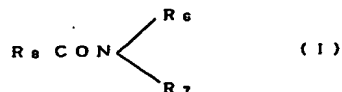
カムアズレン



グアイアズレン



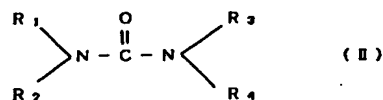
本発明にて使用される特定極性化合物は 低級アルコール、グリセリン、グリセリンエステル、チオグリセロール、乳酸、乳酸エステル、環状尿素、一般式



(式中、 R_6 、 R_7 および R_8 はそれぞれ水素原子

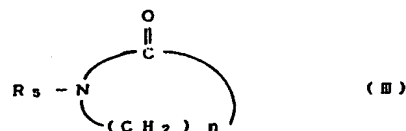
子、炭素数1～3のアルキル(メチル、エチル、 n -プロピル、 iso -プロピルなど)を示す。)

で表わされるアミド化合物、アルキレングリコール、モノ又はジエレングリコールのモノアルキルエーテル、ラクトン、一般式



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はそれぞれ水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基(メチル、エチル、 n -プロピル、 iso -プロピル、 n -ブチルなど)、ニトロまたは炭素数1～2のアシルを示す。)

で表わされる尿素化合物、一般式



(式中、 R_5 は水素原子、炭素数1～3の低級アルキル(メチル、エチル、 n -プロピル、 iso -ブ

ロピルなど)、 n は3～5の整数を示す。)

で表わされるラクタム化合物であり、かかる極性化合物の具体例は次の通りである。

①低級アルコール：

メチルアルコール、エチルアルコール、 n -プロピルアルコール、 iso -プロピルアルコール、 n -ブチルアルコール、 iso -ブチルアルコール、 sec -ブチルアルコール、 $tert$ -ブチルアルコール、 n -アミルアルコール、 iso -アミルアルコール、 n -ヘキシルアルコール、シス-3-ヘキセノール等。

②グリセリン、そのエステル：

エステルとしては、モノ、ジ又はトリエステルのいずれでもよく、酸成分としては炭素数2～6の脂肪酸、とくに酢酸が好ましい。具体的には、グリセリンモノアセテート、グリセリンジアセテートなどが列挙される。

③チオグリセロール：

モノ、ジ又はトリグリセロールのいずれでもよく、例えば、 α -モノチオグリセロールが例示さ

れる。

④乳酸、そのエステル：

エステルにおけるアルコール部分としては炭素数1～4の脂肪族1価アルコールが好ましい。具体的には、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸ブチルなどが列挙される。

⑤環状尿素：

5員又は6員環のものが好ましく、 C_{1-4} のアルキル基で置換されていてもよい。具体的には、 N 、 N' -ジメチルエチレン尿素、エチレン尿素、プロピレン尿素などが列挙される。

⑥アミド化合物(I)：

具体的には、ホルムアミド、 N -メチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジエチルホルムアミド、アセトアミド、 N -メチルアセトアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、 N 、 N -ジエチルアセトアミド、プロピオンアミド、 N -メチルプロピオンアミド、 N 、 N -ジメチルプロピオンアミド、 N 、 N -ジエチルプロピオンアミドなどが列挙される。

①アルキレングリコール：

アルキレンとしては、炭素数2～8のものが好ましく、具体的にはエチレングリコール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-プロパンジオール、ブタンジオール、ペンタンジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサンジオールなどが列挙される。

②モノ又はジエチレングリコールのモノアルキルエーテル：

モノアルキルエーテルにおけるアルキルとしては炭素数1～2のものが好ましい。具体的にはエチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなどがあげられる。

③ラクトン：

具体的にはプロピオラクトン、ブチロラクトン、 β -ブチロラクトンなどがあげられる。

④尿素化合物(Ⅱ)：

具体的には尿素、N-メチル尿素、N-エチル尿素、N-ブチル尿素、1, 1-ジメチル尿素、1, 3-ジメチル尿素、1, 1-ジエチル尿素、

1, 3-ジエチル尿素、1, 1, 3, 3-テトラメチル尿素、N-アセチル-N'-メチル尿素、ニトロ尿素などが列挙される。

⑤ラクタム化合物(Ⅲ)：

具体的には2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、N-メチルピペリドン、カプロラクタム、N-メチルカプロラクタムなどが列挙される。

アズレン系化合物は極性化合物とアズレン系化合物の総量に対し、0.1～20重量%の割合で配合される。

また、本発明の外用医薬組成物は、上記薬剤組成物に薬物を配合することによって調製される。

本発明外用医薬組成物に配合される薬物は外皮透過可能な薬物であれば特に制限はなく、局所作用を目的とする薬物であれば深部まで薬物を浸透することを目的とし、また全身作用を目的の場合は、速やかに当該薬物が血中へ移行する。

局所用薬物としては、具体的には、局所麻酔剤(例、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、酢酸

ビベロカイン)、抗ヒスタミン剤(例、塩酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、ジフェニールイミダゾール、塩酸クレミゾール)、抗生物質(例、リンコマイシン、ペニシリンG、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、クリンダマイシン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、フラジオマイシン、ナイスタチン、塩酸グラミシジン、バシトラシン)、抗真菌剤(例、グリセオフルビン、N-メチル-N-(3-トリル)チオカルバミン酸-2-ナフチルエステル、塩酸ジアメタゾール、オレオスリシン、トリコマイシン、ピロールニトリル、5-フルオロシトシン)などがあげられる。

全身用薬物としては、具体的にはベンゾジアゼピン類(例、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、フルジアゼパム、クロナゼパム)、利尿剤(例、チアザイド類(例、ベンドロフルメチアジド、ボリチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、

チクロベンチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド)、降圧剤(例、クロニジン)、抗ヒスタミン類(例、アミノエーテル類(例、ジフェニヒドラミン、カルピノキサミン、ジフェニルピラリン)、エチレンジアミン類(例、フェンベンズアミン)、モノアミン類(例、クロルフェニラミン))、非ステロイド系消炎剤(例、インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、フルルビプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン)、抗悪性腫瘍剤(例、5-フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、シタラビン、プロクスウリジン)、ステロイド系消炎剤(例、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン)、抗てんかん剤(例、エトサクシミド)、不整脈治療剤(例、アジマリン、ブラジマリン、ピンドロール、プロアラノロール、キニジン)、精神神経用剤(例、

クロフルベリロール、トリフルベリドール、ハロベリドール、モベロン)、スコボラミン類(例、メチルスコボラミン、ブチルスコボラミン)、クロロプロマジン、アトロピン類(例、臭化メチルアトロピン、臭化メチルアニソトロピン)、血管拡張剤(例、イソソルビットジナイトレート、ニトログリセリン、四硝酸ペンタエリスリトール、プロバニルニトレート、ジピリダモール)、抗生物質(例、テトラサイクリン類(例、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン)、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類)などがあげられる。

薬物の配合量は、所望の薬効を奏するに十分な量であればよく、それは薬物の種類、患者の体質、症状などによって異なるものであり、これら条件に応じて適宜選択すればよい。一般的には、アズレン及び極性化合物の総量に対して0.01~2.0重量%、就中0.2~1.0重量%であることが好ましい。

も自体既知の手段にて容易に調製することができる。

以下実施例、実験例によって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1~44

基本処方

(I) 薬剤	1 重量%
(II) 極性化合物	7.4 重量%
(III) アズレン	2.5 重量%

(I)、(II)及び(III)として第1表に示したものを各々用いて、上記基本処方の液状組成物をまず(II)を(III)に混合し、更に(I)を溶解することによって調整した。

対照処方

(I) 薬剤	1 重量%
(II) ジメチルスルホキシド	9.9 重量%

(I)を(II)に溶解することにより調整した。

比較例1~6

(I) 薬剤	1 重量%
--------	-------

なお、当該医薬組成物の皮膚密付面積を増減することによって、薬物の使用量を調整できるので、かならずしも上記の配合量に限定されるものではない。

本発明に係る外用医薬組成物は、そのままあるいは製薬上許容される既知の第三成分などを添加して、軟膏、硬膏、ローション、粘着テープ剤、含浸剤、ゲル剤などの外用剤剤として外皮に投与される。含浸剤としては、たとえば当該外用医薬組成物あるいはさらに既知の第三成分を配合した組成物を適当な吸着体(ガーゼ、濾紙、多孔質膜等)に吸着させたものがあげられ、これは一般に粘着テープで固定することによって外皮に適用される。また、ゲル剤としては、たとえばジベンジリデンソルビトール(例、ゲルオールD[®](新日本理化社製))を用いてゲル状となし、支持体上に服着したものなどがあげられる。また粘着テープ剤の基剤としては、アクリル系共重合体、ポリビニルエーテル化合物、ゴム系粘着性混合物など自体既知のものが挙げられる。その他の外用剤剤

(II) 極性化合物

9.9 重量%

(I)を(II)に溶解することにより調整した。

実験例1

実施例17~33、対照処方及び比較例1~6の組成物における薬物の皮膚透過量を切除したラット腹部皮膚を使用して測定し、その結果を第1表および第2表に示した。

なお、第1表、第2表中のQ値は、次のことを意味する。

$$\frac{C}{D} = Q$$

C: 実施例又は比較例における薬物の皮膚透過量
D: 対照処方1における薬物の皮膚透過量

(測定方法)

皮膚の表側に相当する部分が上記組成物に接し、皮膚の裏側に相当する部分が生理食塩水に接するようにラット皮膚をガラス製透過セルに取り付け、生理食塩水中に透過してきた薬物を高速液体クロマトグラフにて定量化した。なお、この実験は密封容器内で行った。

第1表

実施例	極性化合物	薬 剤	Q 値
1	N-メチルピロリドン	塩酸プロプラノロール	8.3
2	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	7.1
3	N,N'-ジメチルグリコール	"	7.1
4	プロピタセロール	"	7.1
5	2,3-ブタセロール	"	7.1
6	メチルノール	"	1.6
7	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	サルチル酸ナトリウム	3.6
8	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	2.1
9	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.5
10	プロピタセロール	"	2.0
11	2,3-ブタセロール	"	2.1
12	メチルノール	"	1.5
13	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.5
14	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.5
15	プロピタセロール	"	1.5
16	メチルノール	"	1.5
17	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	インドメタシン	1.9
18	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.7
19	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.7
20	プロピタセロール	"	1.8
21	2,3-ブタセロール	"	1.8
22	メチルノール	"	1.8
23	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	塩酸メトクロプラミド	4.6
24	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	4.2
25	プロピタセロール	"	4.1
26	メチルノール	"	4.6
27	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	2.5
28	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	2.5
29	プロピタセロール	"	2.5
30	メチルノール	"	2.5
31	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	ジアセバム	2.2
32	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	2.2
33	プロピタセロール	"	2.2
34	メチルノール	"	2.2
35	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.4
36	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.4
37	プロピタセロール	チオファイリン	3.4
38	メチルノール	"	1.6
39	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	2.1
40	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.9
41	プロピタセロール	"	2.5
42	メチルノール	"	2.5
43	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.8
44	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	"	1.2

第2表

比較例	極性化合物	薬 剤	Q 値
1	N-メチルピロリドン	塩酸プロプラノロール	0.16
2	N,N'-ジメチルアセチレンウレア	塩酸プロプラノロール	0.48
3	N,N'-ジメチルグリコール	塩酸プロプラノロール	0.36
4	プロピタセロール	塩酸プロプラノロール	0.03
5	2,3-ブタセロール	塩酸プロプラノロール	0.56
6	メチルノール	塩酸プロプラノロール	0.56